

L7 ANSWER 22 OF 31 CA COPYRIGHT 1997 ACS
AN 105:232470 CA
TI Synergistic cardiovascular drugs
IN Reimann, Juergen
PA Hermes Fabrik Pharmazeutischer Praeparate Franz Gradinger G.m.b.H.
und Co., Fed. Rep. Ger.
SO Ger. Offen., 20 pp.
CODEN: GWXXBX
PI DE 3512054 A1 861002
AI DE 85-3512054 850402
DT Patent
LA German
AB Compns. contg. the **ubiquinone I** and **DL-tocopherol**
or **DL-tocopherol** acetate are synergistic cardiovascular
drugs, esp. effective for increasing the the heart-time vol. and the
heart beat vol. as well as the peripheral, coronary and cerebral
circulation. The compns. maintain the integrity of cell membranes
and are protective agents against exo- and endogenous radicals and
radical-generating compds. Thus, 33 mg I plus 100 mg
tocopherol, administered **orally**, 3 times/day,
increased in humans the heart-time vol. and heart-beat vol. and
decreased the Heather index, whereas the components by themselves

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschutzbuch

⑯ DE 3512054 A1

⑯ Int. Cl. 4:

A 61 K 31/355

A 61 K 31/12

⑯ Aktenzeichen: P 35 12 054.1
⑯ Anmeldetag: 2. 4. 85
⑯ Offenlegungstag: 2. 10. 86

DE 3512054 A1

⑯ Anmelder:

HERMES Fabrik pharmazeutischer Präparate Franz
Gradinger GmbH & Co, 8023 Großhesselohe, DE

⑯ Vertreter:

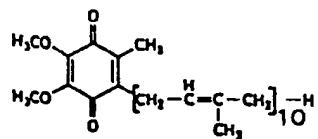
Reinhard, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Skuhra, U.,
Dipl.-Ing.; Weise, R., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 8000
München

⑯ Erfinder:

Antrag auf Teilnichtnennung
Reimann, Jürgen, Dr., 8000 München, DE

⑯ Pharmazeutische Zubereitung

Es wird eine neue pharmazeutische Zubereitung offen-
bart, die als Wirkstoffe CoQ₁₀ der Formel



und D,L- α -Tocopherol oder D,L- α -Tocopherol-acetat im
Verhältnis 1 : 2 bis 1 : 100 enthält. Diese neue pharmazeuti-
sche Zubereitung bewirkt insbesondere eine bessere Sauer-
stoffverwertung und eine allgemeine Leistungssteigerung
im körperlichen und geistigen Bereich.

DE 3512054 A1

REINHARD SKUHRA WEISE
PATENTANWÄLTE · EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

3512054

Reinhard · Skuhra · Weise · Leopoldstraße 51 · D-8000 München 40

DR. ERNST STURM (1951-1980)

DR. HORST REINHARD

DIPL.-ING. UDO SKUHRA

DIPL.-ING. REINHARD WEISE

LEOPOLDSTRASSE 51
D-8000 MÜNCHEN 40

TELEFON : 0 89/33 40 78

TELEX : 5 212 839 isar d

TELEFAX : 089/340 14 79 (II + III)

TELEGRAMM : ISARPATENT

Ihr Zeichen/your ref.

Unser Zeichen/our ref.

Datum/date

P2117 Dr.R./Hei

1 APR 1985

Anmelder: HERMES

Fabrik pharmazeutischer

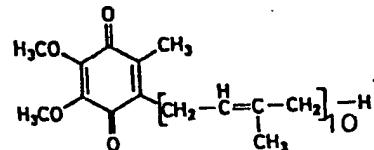
Präparate Franz Gradinger GmbH & Co.

Georg-Kalb-Straße 5-8

8023 Großhesselohe

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung,
dadurch gekennzeichnet,
daß sie als Wirkstoffe CoQ₁₀ der Formel



1 und

5 D,L- α -Tocopherol oder D,L- α -Tocopherol-acetat im Gewichtsverhältnis 1:2 bis 1:100, sowie gegebenenfalls zusätzlich übliche Träger-, Verdünnungs- und/oder Zusatzstoffe enthält.

10 2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Wirkstoffe im Gewichtsverhältnis 1:3 bis 1:40 vorliegen.

15 3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Wirkstoffe im Gewichtsverhältnis 1:3 vorliegen.

20 4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Wirkstoffe im Gewichtsverhältnis 1:40 vorliegen.

25 5. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Erzielung einer besseren Sauerstoffverwertung und damit einer Erhöhung des Herz-Zeit-Volumens (CO) und einer Erhöhung des Schlagvolumens (SV).

30 6. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur allgemeinen Leistungssteigerung im körperlichen und geistigen Bereich.

7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verbesserung der Mikrozirkulation im peripheren, im coronaren und im zerebralen Bereich.

1 8. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung
nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur
Intakterhaltung von Zellmembranen.

5 9. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung
nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zum Schutz
gegen exogene und endogene Radikale und
Radikalbildner.

10

15

20

25

30

35

REINHARD · SKUHRA · WEISE
PATENTANWÄLTE · EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

3512054

4.

Reinhard · Skuhra · Weise · Leopoldstraße 51 · D-8000 München 40

DR. ERNST STURM (1951-1980)

DR. HORST REINHARD

DIPL-ING. UDO SKUHRA

DIPL-ING. REINHARD WEISE

LEOPOLDSTRASSE 51
D-8000 MÜNCHEN 40

TELEFON : 0 89/33 40 78
TELEX : 5 212 839 isar d
TELEFAX : 089/340 14 79 (II + III)
TELEGRAMM : ISARPATENT

Ihr Zeichen/your ref.

Unser Zeichen/our ref.

Datum/date

P2117 Dr.R./Hei

27. März 1985

Anmelder: HERMES

Fabrik pharmazeutischer
Präparate Franz Gradinger GmbH & Co.
Georg-Kalb-Straße 5-8
8023 Großhesselohe

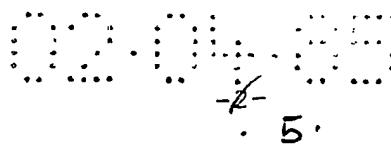
Pharmazeutische Zubereitung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue
pharmazeutische Zubereitung gemäß dem Oberbe-
griff des anliegenden Patentanspruchs 1.

Ubichinone sind der Oberbegriff für verschiedene,
in der Natur vorkommende Antioxidantien mit teil-
weise unterschiedlichen Wirkungsspektren.

Dabei ist das folgende Ubichinon

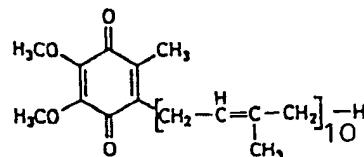
COPY



3512054

1

5



für den Menschen spezifisch. Dabei handelt es sich
also um das 2,3-Dimethoxy-5-methyl-1,4-benzochinon
mit einer isoprenoiden Seitenkette, mit

10 10 Dihydroisopren-Einheiten.

Das vorstehende Ubichinon, das im folgenden mit
15 CoQ₁₀ abgekürzt wird, ist ein direktes Glied der
mitochondrialen Atmungskette, die in jedem Muskel
vorkommt. Die höchste Konzentration wurde in den Mitochondrien d
Herzmuskel gefunden. Dies ist auch der Grund dafür,
daß CoQ₁₀ bereits als Therapeutikum in der Herz-
therapie eingesetzt wurde.

20

Aus "Drugs Expt. Clin. Res. X(7) Seiten 503-512
(1984)" ist es bereits bekannt, CoQ₁₀ zur Erhöhung
des Herz-Zeit-Volumens einzusetzen.

25

Die Vitamin E-Gruppe ist eine Sammelbezeichnung für
fettlösliche, natürlich vorkommende Verbindungen mit einem
Chromangrundgerüst und einer C₁₆-Seitenkette.
Das wichtigste Vitamin E ist das allerdings nicht
in der Natur vorkommende D,L- α -Tocopherol bzw.
30 dessen Acetat.

35

Es ist schließlich bekannt, das Vitamin E als
Therapeutikum einzusetzen. Die Wirkungen von Vitamin E
sind ausführlich in dem Standardwerk von Machlin "Vita-
min E A comprehensive treatise" Verlag

BAD ORIGINAL

COPY

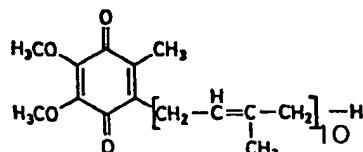
1 Marcel Dekker (1980) beschrieben.

Obwohl bekannt ist, daß CoQ₁₀ herzaktive Eigenschaften besitzt, weist es doch den großen Nachteil auf, 5 daß diese Wirkungen im Vergleich zu anderen bekannten Herzpräparaten (z.B. Digitalis) ausgesprochen schwach sind. Außerdem stellt es nach wie vor ein großes Problem dar, CoQ₁₀ großtechnisch in reinster Form wirtschaftlich herzustellen.

10

Eine Aufgabe der Erfindung ist es daher, diese Nachteile zu vermeiden, insbesondere eine pharmazeutische Zubereitung zu schaffen, die auf der Basis einer physiologischen und untoxischen Arzneimittelkombination ausgeprägte kardiotone Wirkungen 15 besitzt.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die pharmazeutische Zubereitung als Wirkstoffe 20 CoQ₁₀ der Formel



25

und
D,L- α -Tocopherol oder D,L- α -Tocopherol-acetat im Gewichtsverhältnis 1:2 bis 1:100, sowie gegebenenfalls zusätzlich 30 übliche Träger-, Verdünnungs- und/oder Zusatzstoffe enthält.

35

Vorzugsweise beträgt das Gewichtsverhältnis der beiden Wirkstoffe CoQ₁₀ und D,L- α -Tocopherol bzw. D,L- α -Tocopherol-acetat 1:3 bis 1:40.

1 Signifikante Ergebnisse wurden bei Gewichtsverhältnissen von 1:3 und 1:40 erzielt.

5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung geschieht in an sich bekannter Weise dadurch, daß die beiden Wirkstoffe zunächst im angegebenen Verhältnis z.B. in einem Loedige- oder Diosna-Mischer gemischt werden und gegebenenfalls unter Zusatz der üblichen Träger-, Verdünnungs- und/oder Zusatzstoffe zu einer festen, oralen Darreichungsform geformt werden.

10

15 Insbesondere kann die pharmazeutische Zubereitung dadurch hergestellt werden, daß Weichgelatinekapseln gefertigt werden, beispielsweise folgendermaßen: Die beiden Wirkstoffe werden wie vorstehend beschrieben zunächst gemischt, mit ölichen, physiologisch unbedenklichen Substanzen (z.B. Sojabohnenöl) gemischt und in Weichgelatinebänder eingebettet.

20

25 Bei beiden Wirkstoffen handelt es sich um physiologische, körpereigene Stoffe, die keine toxikologische Relevanz besitzen.

30

35 Die mittlere Dosierung beträgt vorzugsweise unter Berücksichtigung der vorstehenden Gewichtsverhältnisse 1 - 3mal täglich eine orale Darreichungsform.

Als pharmazeutische Formen kommen insbesondere die orale Verabreichung, aber auch die intravenöse, intramuskuläre und parenterale Verabreichung in Betracht.

Für seine orale Verabreichung kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung in verschiedenen

1 pharmazeutischen Formen angeboten werden, nämlich
 in festem oder gelöstem Zustand oder im Gemisch
 mit inerten Bestandteilen, mit oder ohne die
 üblichen Zusätze, wie färbende Mittel, Duft-
 stoffe, Süßstoffe und andere analoge Produkte.
 5

Im folgenden werden einige nichtbeschränkende
 Beispiele von Rezepturen für vorzugsweise Darreichungs-
 formen offenbart:

10 Wenn nicht anders angegeben, sind dabei die Pro-
 zentangaben in Gewichtsprozent und die Grad-Angaben
 in Grad Celsius

15 1. Tropfen

| | |
|------------------------|------------|
| Vitamin-E-acetat | 10,0 % |
| CoQ ₁₀ | 3,3 % |
| Cremophor RH 40 (BASF) | 24,0 % |
| 20 1,2-Propylenglycol | 4,0 % |
| Wasser | ad 100,0 % |

25 Vitamin E und CoQ₁₀ mit Cremophor RH 40 und
 1,2 Propylenglycol bei 60° mischen und das Wasser
 (35°) langsam einrühren.

2. Tabletten

| | |
|-------------------------------------|---------|
| Vitamin-E-acetat | |
| 30 Trockenpulver 50 % coated (BASF) | 20,0 kg |
| CoQ ₁₀ | 3,3 kg |
| Parmcompress (G. Parmentier) | 13,0 kg |
| Sylloid 74 (Grace GmbH) | 4,0 kg |
| Kollidon CL | 2,5 kg |

1 Alle Substanzen durch Sieb 0,5 mm geben, eine
 1/2 Stunde im Kubusmischer mischen und auf
 einem Rundläufer zu Tabletten pressen:
 Tablettendurchmesser 12 mm, Tablettengewicht 475 mg.

5

3. Pulver

| | | |
|----|--------------------------------|---------|
| | Vitamin-E-acetat Trockenpulver | |
| 10 | 50 % coated (BASF) | 20,0 kg |
| | CoQ ₁₀ | 3,3 kg |
| | Aerosil | 0,5 kg |
| | Milchzucker | 10,0 kg |
| | Saccharin-Na | 0,2 kg |
| | Magnesium-Stearat | 2,5 kg |

15

Die aufgeführten Substanzen werden miteinander
 gemischt und in Einzelpulver abgeteilt kon-
 fektioniert.

20

4. Granulat

| | | |
|----|--------------------------------|---------|
| | Vitamin-E-acetat Trockenpulver | |
| 25 | 50 % coated (BASF) | 20,0 kg |
| | CoQ ₁₀ | 3,3 kg |
| | Milchzucker | 15,0 kg |
| | Aerosil | 0,5 kg |
| | Methylcellulose | 5,0 kg |
| | Saccharin-Natrium | 0,2 kg |
| | Polyvinylpyrrolidon | |
| 30 | 5 %-ige wässrige Lösung, q.s. | 5,0 kg |

35

Die einzeln aufgeführten Substanzen werden
 miteinander gemischt, mit der Polyvinylpyrrolidon
 Lösung befeuchtet und durch ein Sieb der Größe
 1,5 - 2,5 mm gegeben und anschließend zum

1 Trocknen ausgelegt.

5. Kautabletten

| | | |
|----|--------------------------------|----------|
| 5 | Vitamin-E-acetat Trockenpulver | |
| | 50 % coated (BASF) | 100,0 kg |
| | CoQ ₁₀ | 33,0 kg |
| | Mannit | 117,0 kg |
| | Aerosil 200 (Degussa) | 1,5 kg |
| 10 | Saccharin-Natrium | 0,1 kg |
| | Magnesium-Stearat | 3,0 kg |

Alle Bestandteile im Kubusmischer 15 Minuten lang mischen und zu Tabletten mit folgenden Eigenschaften verpressen:
 15 Tablettendurchmesser 12 mm, Tablettengewicht ca. 700 mg.

6. Brausetabletten

| | | |
|----|------------------------------|----------|
| 20 | I Natriumhydrogencarbonat | 100,0 kg |
| | Weinsäure | 86,0 kg |
| | II Kollidon VA 64 | 2,0 kg |
| | Methylenchlorid | 10,0 kg |
| 25 | Isopropanol | 10,0 kg |
| | III Vitamin-E-acetat | |
| | Trockenpulver SD 50 % (BASF) | 145,0 kg |
| | CoQ ₁₀ | 48,0 kg |
| | Lactose | 82,0 kg |
| 30 | Polyethylenglykol | |
| | 6000 (Pulver) | 20,0 kg |
| | Aerosil 200 (Degussa) | 5,0 kg |

35 Mischung I mit Lösung II granulieren, durch ein Sieb mit 0,8 mm Maschenweite geben, nach dem

8-11.

1 Trocknen Mischung III zugeben, mischen und bei einer Pulverfeuchte von ca. 30 % zu Tabletten zu folgenden Eigenschaften verpressen:
Tablettendurchmesser 12 mm, Tablettengewicht ca. 625 mg.

5

7. Kapseln (pro Kapsel):

| | | |
|----|----------------------------|----------|
| | Vitamin-E-acetat | 100,0 mg |
| 10 | CoQ ₁₀ | 33,0 mg |
| | Polysorbat 80 = Tween 80 | 3,0 mg |
| | Triglyceride, gesättigt | |
| | q.s. für eine | |
| | Kapselfüllmenge von 280 mg | |

15 15 Die Stoffe werden miteinander gemischt und, wie bereits vorher beschrieben, in Weichgelatinekapseln abgefüllt.

20 20 Im folgenden werden Beispiele für verschiedene Mischungsverhältnisse zwischen CoQ₁₀ und Vitamin E im Rahmen der Erfindung anhand der Darreichungsform "Weichgelatinekapseln" offenbart:

25 1. Gewichtsverhältnis 1:2
CoQ₁₀ 50 mg
Vitamin E 100 mg
Tween 80 3 mg
Mittelkettige Triglyceride q.s.

30 2. Gewichtsverhältnis 1:25
CoQ₁₀ 10 mg
Vitamin E 250 mg
Tween 80 3 mg
Mittelkettige Triglyceride q.s.

35

1 3. Gewichtsverhältnis 1:80
 CoQ₁₀ 7,5 mg
 Vitamin E 600 mg
 Tween 80 5 mg
 5 Mittelkettige Triglyceride q.s.

4. Gewichtsverhältnis 1:100
 CoQ₁₀ 5 mg
 Vitamin E 500 mg
 10 Tween 80 5 mg
 Mittelkettige Triglyceride q.s.

Die genannten Wirk- und Hilfsstoffe werden *lege artis* gemischt und, wie bereits vorher beschrieben, in
 15 Weichgelatinekapseln abgefüllt.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung ist insbesondere bei den folgenden Indikationen angezeigt:

20 1. Bessere Sauerstoffverwertung und damit eine Erhöhung des Herz-Zeit-Volumens (das Herz-Zeit-Volumen ist diejenige Menge Blut in Litern, die in einer Minute das Herz passiert ; CO = Cardiac output) und damit verbunden eine Erhöhung des Schlagvolumens (SV).
 25 2. Allgemeine Leistungssteigerung im körperlichen und geistigen Bereich.
 30 3. Verbesserung der Mikrozirkulation im peripheren, im coronaren und im zerebralen Bereich.
 4. Intakterhaltung von Zellmembranen, auf Basis spezifischer Wirkungen als Antioxidantien.

1 5. Schutz gegen exogene und endogene Radikale und Radikalbildner, z.B. O^{2-} , Singulett-Sauerstoff 1O , Peroxide und Ozon.

5 Im folgenden werden klinische Versuche am Menschen beschrieben, die die Wirkungen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung zeigen:

10 Tabelle 1 zeigt in schematischer Darstellung eine Doppel-Blind-Studie mit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung.

Dabei bedeutet "I.C." Impedanz Cardiographie.

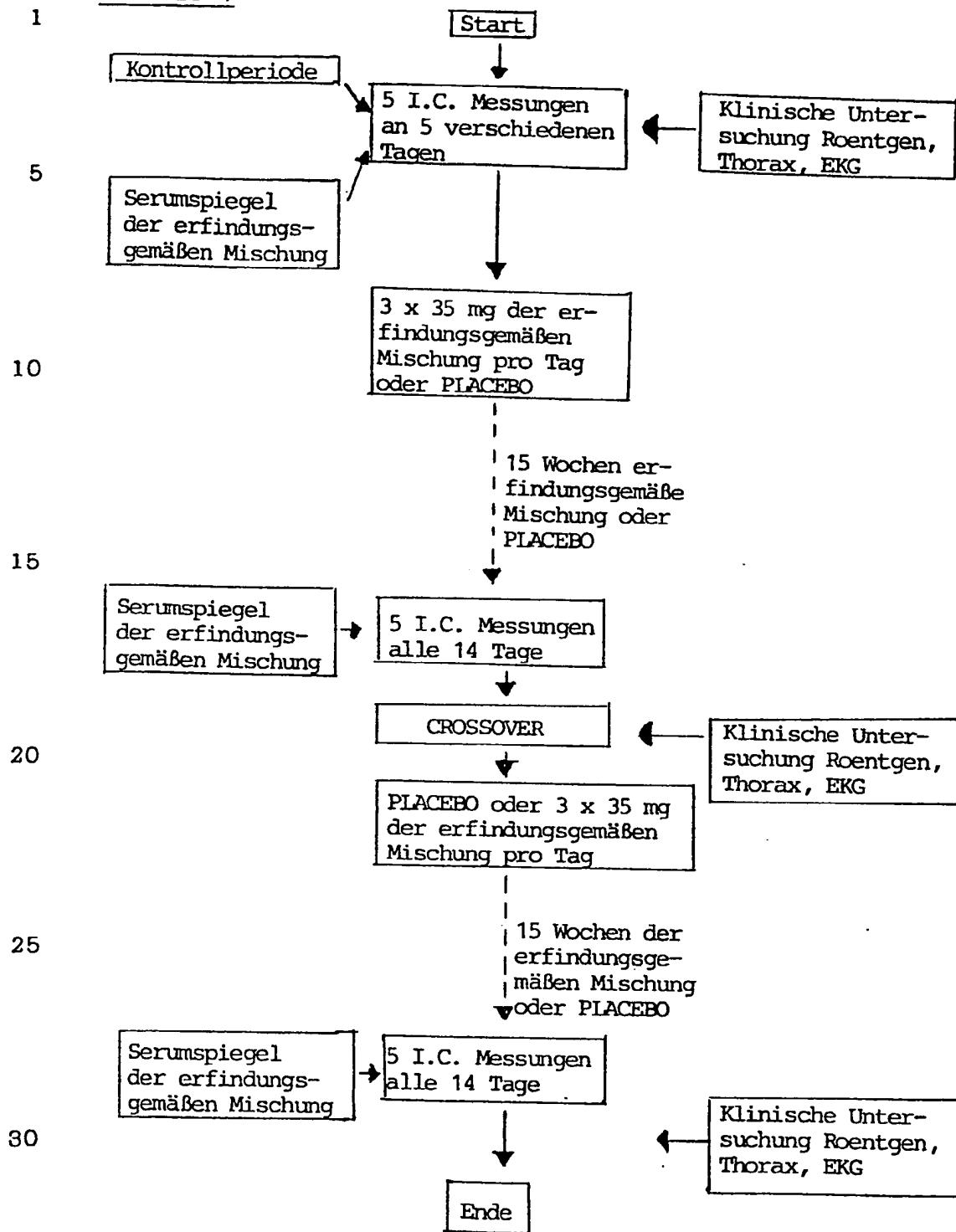
15 Zur Durchführung der Impedanz Cardiographie wird insbesondere verwiesen auf "Biomedical and clinical aspects for coenzyme Q, Volume 1 (1977) Volume 2 (1980), Volume 3 (1981), Volume 4 (1984), Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam-
20 New York-Oxford" und auf Lee E. Baker (ebenda, Vol. 2, Seite 289) und schließlich W.G. Kubicek, Aerospace Med. 37 (12), 1208, 1966.

(25

30

35

Tabelle 1



-12- 15

1 Die Wirkungen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen
zubereitung auf das Herz-Schlag-Volumen (SV),
das Herz-Zeit-Volumen (CO) und den Heather Index
(HI) von sechs Patienten wurden ermittelt und in
5 der folgenden Tabelle 2 zusammengestellt. Dabei
wurden hochsignifikante Verbesserungen der genannten
drei Einzelwerte gefunden.

Den sechs Patienten wurden gemäß Tabelle II gegeben:

10 CoQ₁₀ : 3 x 33 mg = 99 mg täglich
Placebo : Oleum arachidis Vol. (eine Kapsel
0,5 ml)
15 CoQ₁₀ + Vitamin E : (3 x 33 mg) + (3 x 100 mg)
zusammen in 3 Kapseln täglich
gelöst in Oleum arachidis
Vitamin E : 3 x 100 mg täglich (= 3 Kapseln
täglich).

20

25

30

35

1 5 10 15 20 25 30

Tabelle 2

Stand. Mittelwerte des Herzminuten (CO), des Schlagvolumens (SV) und des Heather Indexes (HI) an 6 Patienten mit Myopathia cordis, Stadium II - III (nach NYHA) Herzinsuffizienzen. Nach Gaben von CoQ₁₀, Placebo CoQ₁₀ + Vit.E und Vitamin E alleine über 30 Wochen. Doppel-Blind-Studie mit Crossover, siehe Tabelle 1. Ermittelt mit Impedanz Cardiographen, Surcom, USA (IC)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-----------|---|--|---|--|--|
| Parameter | Kontrollperiode 5 IC-Messungen je 25 Werte pro Messung | Placebo 15 Wochen 7 IC-Messungen je 25 Werte pro Messung | CoQ ₁₀ allein 15 Wochen 3 x 33 mg CoQ ₁₀ ⁺ 7 IC-Messungen je 25 Werte pro Messung | CoQ ₁₀ +Vit.E 15 Wochen 3 x 33 mg CoQ ₁₀ ⁺ 3 x 100 mg Vit.E* 7 IC-Messungen je 25 Werte pro Messung | Vit.E allein 3 x 100 mg Vit.E 7 IC-Messungen je 25 Werte pro Messung |
| CO | 3,2 L (st.d.±0,2) | 3,2 L (st.d.±0,2) | 3,9 L (st.d.±0,2) | 6,1 L (st.d.±0,3) | 3,3 L (st.d.±0,2) |
| SV | 44,0 ml (st.d.±0,3) | 45,0 ml (st.d.±0,2) | 69 ml (st.d.±0,2) | 131 ml (st.d.±0,3) | 45,5 ml (st.d.±0,2) |
| HI | 10,0 ml (st.d.±0,1) | 10,0 ml (st.d.±0,2) | 7,8 ml (st.d.±0,1) | 5,23 ml (st.d.±0,1) | 10,5 ml (st.d.±0,2) |

*Optovit, Hermes, München L=Liter; st.d. = "standard deviation" = Abweichung

1 Aus Tabelle 2 sieht man deutlich, daß CoQ₁₀ allein (Spalte 4) eine etwa 20 %ige Steigerung des Herzminutenvolumens (CO) gegenüber den Kontrollen (2), den Placebo's (3) und Vitamin E alleine (6) bewirkt.

5

Ähnliches gilt für das Schlagvolumen (SV) und den Heather Index (HI).

10 In Spalte 5 (CoQ₁₀ + Vit. E) wird der synergistische - bzw. potenzierende - Effekt von Vitamin E auf CoQ₁₀ eindeutig sichtbar.

Das Herzminutenvolumen wird auf nahezu 100 % erhöht.

15 Ähnliches gilt für das Schlagvolumen (SV) und den Heather Index (HI).

20

25

30

35

1 Obwohl aus der Literatur bereits seit längerem
bekannt ist, daß Vitamin E und die Ubichinone ganz
allgemein ähnliche biophysikalische Wirkungsmecha-
nismen im Organismus besitzen im Sinne von Elektro-
5 nenenüberträgereigenschaften bei biologischen Oxida-
tionsprozessen, war nicht zu erwarten, daß eine
Kombination der beiden Wirkstoffe von vornherein
sinnvoll sei und zwar aus folgenden Gründen: Bei CoQ₁₀
ist seit geraumer Zeit bekannt, daß es, in der
10 Therapie angewandt, das Herzmuskelvolumen [siehe Biomedical
and Clinical Aspects of Coenzyme Q (Band 1-3),
Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam,
New York, Oxford (1977, 1981, 1984)] erhöht. Diese
Eigenschaften sind in der gesamten Literatur für das
15 Vitamin E jedoch nicht beschrieben. Aus diesem Grunde
wäre höchstens eine Kombination mit anderen kardial-
wirksamen Stoffen wie z.B. Crataegus, Digitalis oder
Strophantus sinnvoll und theoretisch zu erwarten
gewesen, aber auf keinen Fall eine Kombination mit
20 Vitamin E. Obwohl also ähnlich biophysikalische
Wirkungen für beide Stoffe beschrieben werden, beste-
hen wesentliche Unterschiede in den pharmakologischen
und pharmakodynamischen Eigenschaften der beiden
Stoffe. Erst in der Kombination von Vitamin E mit
25 CoQ₁₀ zeigten sich erfindungsgemäß überadditive synergistische
Effekte auf die Steigerung des Herzminutenvolumens.
Gleichzeitig wurde ein CoQ₁₀-einsparender Effekt
("sparing effect") erzielt. Außerdem handelt es sich
bei beiden Stoffen trotz unterschiedlichen Wirkungs-
30 mechanismen um physiologische, natürliche Stoffe, die
sich nicht nur in Bezug auf Ihre biochemischen Wirkun-
gen (diese sind bekannt) sondern auch in Bezug auf
ihre pharmakologischen und pharmakodynamischen Eigen-
schaften in der Kombination synergistisch ergänzen,
35 ja sogar gegenseitig potenzieren. Die vorstehenden

3512054

1 Wirkungen und insbesondere der synergistische Effekt
(siehe z.B. Tabelle 2) waren auch in Kenntnis der
Einzelwirkungen in hohem Maße überraschend und nicht
zu erwarten.

5

10

15

20

25

30

35